

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Trimepect 35 mg tablete s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 35 mg trimetazidinijevega diklorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 114,2 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s prirejenim sproščanjem

Rožnate, okrogle, obojstransko izbočene filmsko obložene tablete z oznako "U 10", odtisnjeno na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Trimetazidin je pri odraslih bolnikih indiciran kot dodatno zdravilo za simptomatsko zdravljenje bolnikov s stabilno angino pektoris, pri katerih z zdravili prve izbire te bolezni ni mogoče zadovoljivo nadzorovati oziroma bolniki zdravljenja z njimi ne prenašajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je ena tableta s 35 mg trimetazidina dvakrat dnevno med obrokom.

Posebne populacije

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30–60 ml/min) (glejte poglavji 4.4 in 5.2) je priporočeni odmerek 1 tableta s 35 mg trimetazidina zjutraj med zajtrkom.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je zaradi s starostjo povezanega zmanjšane delovanja ledvic izpostavljenost trimetazidinu lahko večja (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30–60 ml/min) je priporočeni odmerek 1 tableta s 35 mg trimetazidina zjutraj med zajtrkom.

Prilagoditev odmerka je pri starejših bolnikih treba opraviti s previdnostjo (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporaba zdravila zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost trimetazidina pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Bolnik mora tableto zdravila Trimepect pogoltniti celo. Tableto mora vzeti med jedjo skupaj s tekočino.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Parkinsonova bolezen, simptomi Parkinsonove bolezni, tremor, sindrom nemirnih nog in druge podobne motnje gibanja.
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo ni namenjeno zdravljenju akutnih napadov angine pectoris. Zdravilo tudi ni indicirano za začetno zdravljenje nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta, niti pred prihodom v bolnišnico niti med prvimi dnevi bolnišničnega zdravljenja.

V primeru napada angine pectoris med zdravljenjem s trimetazidinom je treba koronopatijo ponovno ovrednotiti (s pregledom koronarnih arterij) in razmisliti o spremembi zdravljenja (farmakoterapija in revaskularizacija, če je to indicirano).

Trimetazidin lahko povzroči ali poslabša simptome Parkinsonove bolezni (tremor, akinezijo, hipertonijo). Te simptome je treba redno preiskovati, zlasti pri starejših bolnikih. V dvomljivih primerih je treba bolnike napotiti k nevrologu za izvedbo ustreznih preiskav.

V primeru pojava motenj gibanja, kot so simptomi Parkinsonove bolezni, sindrom nemirnih nog, tremor, nestabilna hoja, je treba zdravljenje s trimetazidinom dokončno ukiniti.

Prevalenca teh primerov je nizka in običajno so reverzibilni po ukinitvi zdravljenja. Večina bolnikov je v štirih mesecih po prenehanju jemanja trimetazidina okrevala. Če so simptomi Parkinsonove bolezni prisotni več kot štiri mesece po prenehanju jemanja zdravila, je treba pridobiti mnenje nevrologa.

Lahko se pojavijo padci, povezani z nestabilno hojo ali hipotenzijo, zlasti pri bolnikih, zdravljenih z antihipertenzivi (glejte poglavje 4.8).

Pri predpisovanju zdravila bolnikom, pri katerih je predvidena povečana izpostavljenost trimetazidinu, je potrebna previdnost:

- z zmerno ledvično okvaro (glejte poglavji 4.2 in 5.2);
- starejšim bolnikom, starim nad 75 let (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporaba zdravila zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj ni priporočljiva.

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju z drugimi zdravili niso poročali. Trimetazidin se lahko uporablja skupaj s heparinom, antagonistami vitamina K, zdravili za uravnavanje ravni lipidov, acetilsalicilno kislino, antagonistami adrenergičnih receptorjev beta, antagonistami kalcijevih kanalčkov in srčnimi glikozidi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi trimetazidina pri nosečnicah ni oziroma so pomanjkljivi. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Trimepect bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, če se trimetazidin/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zdravilo Trimepect se med dojenjem ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Trimetazidin v kliničnih študijah ni imel hemodinamičnih učinkov, so pa v času po prihodu zdravila na trg opazili primere omočice in zaspanosti (glejte poglavje 4.8), ki lahko vplivata na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželene učinki

Možni neželeni učinki trimetazidina so navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Prednostni izraz
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, glavobol
	neznana pogostnost	simptomi Parkinsonove bolezni (tremor, akinezija, hipertoničnost), nestabilna hoja, sindrom nemirnih nog, druge podobne motnje gibanja, simptomi so običajno reverzibilni po prekinitvi zdravljenja motnje spanja (nespečnost, zaspanost)
Srčne bolezni	redki	palpitacije, ekstrasistole, tahikardija
Žilne bolezni	redki	arterijska hipotenzija, ortostatska hipotenzija, ki je lahko povezana s splošnim slabim počutjem, omočico ali padcem, zlasti pri bolnikih, zdravljenih z antihipertenzivi, zardevanje
Bolezni prebavil	pogosti	bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, slabost in bruhanje
	neznana pogostnost	zaprtje
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaji, srbenje, koprivnica
	neznana pogostnost	akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), angioedem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	astenija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana pogostnost	agranulocitoza, trombocitopenija, trombocitopenična purpura

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana pogostnost	hepatitis
---------------------------------------	--------------------	-----------

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Farmakološki podatki kažejo, da se v primeru prevelikega odmerjanja lahko zmanjša periferni upor in posledično pojavita hipotenzija in rdečica. V takšnih primerih je treba uvesti simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni srca, oznaka ATC: C01EB15

Mehanizem delovanja

Trimetazidin zavira β -oksidacijo maščobnih kislin preko zaviranja dolgoverižne 3-ketoacil-CoA tiolaze, kar posledično poveča oksidacijo glukoze. V ishemični celici pridobivanje energije z oksidacijo glukoze zahteva manjšo porabo kisika kot z β -oksidacijo. Okrepitev oksidacije glukoze optimira energijske procese v celici, s čimer se v času ishemije ohranja ustrezna presnova energije.

Farmakodinamski učinki

Trimetazidin pri bolnikih z ishemično boleznijo srca deluje na presnovo celic srčne mišice in v njih ohranja visoko raven energetske bogatih fosfatov. Protiishemični učinki so doseženi brez sočasnega hemodinamičnega učinka.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije so dokazale učinkovitost in varnost trimetazidina pri zdravljenju bolnikov s kronično angino pectoris, bodisi kot samostojnega zdravila ali ko je bilo zdravljenje z drugimi antianginoznimi zdravili nezadostno.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 426 bolnikih (TRIMPOL-II) je trimetazidin (60 mg/dan) poleg metoprolola v odmerku 100 mg dnevno (50 mg dvakrat dnevno) v 12 tednih statistično značilno izboljšal parametre obremenitvenih testov in klinične simptome v primerjavi s placebom: trajanje celotne vadbe +20,1 s, $p = 0,023$, skupna obremenitev +0,54 MET, $p = 0,001$, čas do nastopa za 1 mm znižane veznice ST +33,4 s, $p = 0,003$, čas do nastopa angine pectoris +33,9 s, $p < 0,001$, število anginoznih napadov/teden -0,73, $p = 0,014$, in poraba kratko delujočih nitratov/teden, -0,63, $p = 0,032$, brez hemodinamičnih sprememb.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 223 bolnikih (Sellier) je ena tableta s prirejenim sproščanjem s 35 mg trimetazidina (dvakrat dnevno) poleg 50 mg atenolola (enkrat dnevno) pri podskupini bolnikov (N=173) v 8 tednih povzročila značilno podaljšanje (+34,4 s, $p = 0,03$) časa do nastopa za 1 mm znižane veznice ST med obremenitvenim testom v primerjavi s placebom, 12 ur po jemanju zdravila. Značilna razlika je bila dokazana tudi za čas do nastopa angine

pektoris ($p = 0,049$). Za druge sekundarne opazovane dogodke (trajanje celotne vadbe, skupno obremenitev in klinične opazovane dogodke) med skupinama niso našli značilnih razlik.

V randomizirani, dvojno slepi trimesečni študiji pri 1962 bolnikih (študija VASCO) so dve odmerjanji trimetazidina (70 mg/dan in 140 mg/dan) poleg atenolola 50 mg/dan primerjali s placebom. Pri celotni populaciji, ki je vključevala asimptomatske in simptomatske bolnike, niso uspeli dokazati prednosti trimetazidina niti pri ergometričnih (trajanje celotne vadbe, čas do nastopa za 1 mm znižane veznice ST in čas do nastopa angine pektoris) niti pri kliničnih opazovanih dogodkih. Kljub temu je trimetazidin (140 mg) pri podskupini simptomatskih bolnikov ($n=1574$), določeni v naknadni analizi, značilno izboljšal trajanje celotne vadbe (+23,8 s v primerjavi s +13,1 s pri placebo; $p=0,001$) in čas do nastopa angine pektoris (+46,3 s v primerjavi s +32,5 s pri placebo; $p=0,005$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Največja koncentracija trimetazidina je v povprečju dosežena 5 ur po peroralni uporabi ene tablete s prirejenim sproščanjem. Povprečna koncentracija v plazmi je 11 ur po uporabi enkratnega odmerka večja ali enaka 75 % največje koncentracije. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v največ 60 urah. Hrana ne spremeni farmakokinetičnih lastnosti trimetazidina v obliki tablet s prirejenim sproščanjem.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je 4,8 l/kg. Vežava na plazemske beljakovine je majhna, pri *in vitro* testih je bila 16 %.

Izločanje

Trimetazidin se iz telesa izloča predvsem z urinom, večinoma v nespremenjeni obliki.

Povprečni razpolovni čas trimetazidina v obliki tablet s prirejenim sproščanjem pri zdravih mladih prostovoljcih znaša približno 7 ur, pri osebah, starejših od 65 let, pa 12 ur. Skupni očistek trimetazidina je posledica ledvičnega očistka, ki je v neposredni povezavi s kreatininskim očistkom, v manjši meri pa tudi jetrnega očistka, ki se s starostjo zmanjšuje.

V specifični klinični študiji so starostniki prejeli dve tableti trimetazidina dvakrat na dan. Analiza, izvedena v skladu z metodo populacijske kinetike kaže, da se pri starostnikih vrednosti trimetazidina v plazmi povečajo v obsegu, ki ne upravičuje prilagoditve odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pri živalih so veliki odmerki trimetazidina (odmerki, ki so bili 40- do 200-krat večji od terapevtskega odmerka) povzročili simptome, ki so povezani s farmakološkimi lastnostmi zdravila. Vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso opazili (pri odmerkih, ki so bili 100-krat večji od terapevtskega odmerka).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat

ksantanski gumi

povidon

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Obloga tablete

Opadry 02G84552 Pink (hipromeloza, titanov dioksid (E171), magnezijev stearat, makrogol 6000, glicerol in rdeči železov oksid (E172)).

Oznaka tablete

Opacode-S-1-17823 Black (šelak, črni železov oksid (E172) in propilenglikol).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so na voljo v pretisnih omotih (Alu/Alu) ali v belih neprozornih plastenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki so hermetično zaprte s folijo. Plastenke vsebujejo vrečice s silikagelom, kot sušilno sredstvo.

Pretisni omoti: 10, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 100 in 120 tablet s prirejenim sproščanjem.

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE): 30, 60, 90, 100, 120, 200 in 500 tablet s prirejenim sproščanjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Češka

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-356/14

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 26.03.2012

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.01.2014